

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



34
AUSGEGEBEN AM
28. JULI 1955

DEUTSCHES PATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr. 930 988

KLASSE 12p GRUPPE 2

F 10748 IVc/12p

Dr. Ulrich Hörlein, Wuppertal-Elberfeld
ist als Erfinder genannt worden

Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen-Bayerwerk

Verfahren zur Herstellung von basisch alkylierten Tetrahydrocarbazolen oder Indolen

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 1. Januar 1953 an

Patentanmeldung bekanntgemacht am 3. Februar 1955

Patenterteilung bekanntgemacht am 30. Juni 1955

In der deutschen Patentschrift 530 496 sind
basisch substituierte Indole und Tetrahydro-
carbazole beschrieben, welche Desinfektionswir-
kung gegen Bakterien und Uteruswirkung besitzen.
5 Die in dieser Patentschrift nicht erwähnten, am
Ringstickstoff basisch alkylierten Tetrahydro-
carbazole und Indole, die im Benzolring Halogen-
atome oder Methylgruppen enthalten, weisen eine
10 chemotherapeutische Wirkung gegenüber Protozoen,
insbesondere gegenüber Tryp. cruci auf und zeichnen
sich außerdem durch eine potenzierende Wirkung
auf Schlafmittel aus.
15 Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung
dieser am Ringstickstoff basisch alkylierten Tetra-
hydrocarbazole und Indole, die im Benzolring Halo-
genatome oder Methylgruppen enthalten. Die Her-
stellung dieser neuen Verbindungen soll nach fol-
genden Arbeitsweisen erfolgen:

a) man erhitzt im Benzolring halogensubstituierte
oder methylsubstituierte N, N-Aminoalkyl-phenyl-
hydrazone von aliphatischen oder hydroaromatischen
Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart saurer Kon-
densationsmittel;

20 b) man kann auch von Tetrahydrocarbazolen oder
Indolen ausgehen, die im Benzolring halogensubsti-
tuert oder methylsubstituiert sind und ein freies
Wasserstoffatom am Ringstickstoff besitzen, und
diese mit reaktionsfähigen Estern von Amino-
alkoholen umsetzen, vorzugsweise in Gegenwart
solcher Mittel, die geeignet sind, das H-Atom am
Ringstickstoff metallorganisch zu substituieren;

25 c) man kann den Aminoalkylrest auch stufen-
weise aufbauen, indem man im Benzolring halogen-
substituierte oder methylsubstituierte Tetrahydro-
carbazole oder Indole zuerst mit reaktionsfähigen
30 Estern von mehrwertigen Alkoholen oder reak-
tions-

fähigen Estern von Halogenalkoholen umsetzt und die so entstehenden Oxyalkylverbindungen dann, gegebenenfalls über die Halogenalkylverbindungen, in die Aminoalkylverbindungen umwandelt;

5 d) schließlich kann man auch von am Ringstickstoff basisch alkylierten Tetrahydrocarbazolen und Indolen ausgehen, die im Benzolring an Stelle von Halogen andere in Halogen überführbare Gruppen oder Wasserstoff enthalten, und diese Gruppen nach 10 an sich bekannten Arbeitsweisen in Halogen umwandeln oder Halogen direkt einführen.

In den am Ringstickstoff stehenden Aminoalkylgruppen kann die Aminogruppe primärer, sekundärer, tertiärer oder auch quaternärer Natur sein 15 oder Teil eines gesättigten heterocyclischen Ringsystems, wie Pyrrolidin, Piperidin, Cyclohexylimin, Morphin und Piperazin, darstellen. Der Alkylrest kann gerade oder verzweigt sowie durch Sauerstoff, Schwefel oder eine Iminogruppe unterbrochen sein.

Beispiel 1

20,6 g 7-Chlor-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol (Moggridge und Plant, Journal of the Chemical Society, London, 1937, S. 1125 bis 1129) werden 25 in 200 ccm Xylol mit 5 g toluolfeuchtem Natriumamid 1 bis 2 Stunden gekocht. Dann tropft man eine Lösung von 13,6 g Diäthylaminoäthylchlorid in 50 ccm Xylol ein und läßt noch etwa 1 Stunde kochen. Nach dem Erkalten extrahiert man die 30 xylolische Lösung mit verdünnter Salzsäure und fällt mit verdünnter Natronlauge aus der salzsauren Lösung das Reaktionsprodukt aus. Man nimmt in Äther auf, trocknet über Kaliumcarbonat und destilliert. Das 7-Chlor-9-β-diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol siedet unter 1 mm Hg bei 205 bis 210°. Maleinat: F. 175 bis 176°. Ausbeute: 40 bis 45% der Theorie.

Beispiel 2

40 Durch 8ständiges Erhitzen von 3 Mol 3-Chloranilin mit 1 Mol Dimethylaminoäthylchlorid-hydrochlorid auf 180° und Fraktionierung des mit verdünnter Natronlauge abgeschiedenen Basengemisches wird das 3-Chlor-β-dimethylaminoäthyl-anilin vom Kp₆ 142 bis 152° erhalten. Daraus entsteht nach E. Fischer (Liebigs Annalen der Chemie, 190, S. 174) durch Nitrosieren und Reduzieren N, N-3-Chlorphenyl-β-dimethylaminoäthylhydrazin vom Kp₅ bis 6 150 bis 160°. N, N-3-Chlorphenyl-β-dimethylaminoäthylhydrazin liefert mit Cyclohexanon durch 15ständiges Kochen mit 10- bis 15%iger Schwefelsäure in etwa 40%iger Ausbeute ein 7-Chlor-9-β-dimethylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom Kp₂ 200 bis 220°, dessen salzaures Salz bei 259 bis 260° und dessen Maleinat 55 bei 191 bis 192° schmilzt.

Nach Moggridge und Plant (Journal of the Chemical Society, London, 1937, S. 1125 bis 1129) erhältliches 5-Chlor-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol erhält nach der Arbeitsweise des Beispiels 1 5-Chlor-9-β-dimethylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol, dessen Maleinat bei 206 bis 207° schmilzt und von dem Maleinat vom F. 191 bis 192° verschieden

ist. Daraus wird geschlossen, daß letzteres das Maleinat des 7-Chlor-9-β-dimethylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazols ist.

Beispiel 3

3-Chloranilin (2 Mol) liefert mit γ-Diäthylamino-propylchlorid (1 Mol) durch Erhitzen auf 120° in 70 exothermer Reaktion 3-Chlor-γ-diäthylaminopropylanilin vom Kp₅ 185 bis 195°. Daraus entsteht nach E. Fischer (Liebigs Annalen der Chemie, 190, S. 174) N, N-3-Chlorphenyl-γ-diäthylamino-propylhydrazin vom Kp₄ 195 bis 200°. N, N-3-Chlorphenyl-γ-diäthylaminopropylhydrazin ergibt 75 durch Umsetzung mit Cyclohexanon nach Beispiel 2 vermutlich 7-Chlor-9-γ-diäthylaminopropyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom Kp_{0,1} 200 bis 220°. Ausbeute der letzten Stufe um 40% der Theorie. 80 Maleinat F. 121 bis 122°. Die Bildung eines zweiten Isomeren konnte bisher nicht beobachtet werden.

Beispiel 4

4-Chloranilin (2 Mol) und Diäthylaminoäthylchlorid (1 Mol) werden zusammen auf 120 bis 130° erhitzt, worauf unter Temperatursteigerung auf 200 bis 220° eine exotherme Reaktion erfolgt. Aus dem nach dem Erkalten mit verdünnter Natronlauge abgeschiedenen Basengemisch erhält man 4-Chlor-β-diäthylaminoäthylanilin vom Kp₂₂ 180 bis 185°. Daraus entsteht nach E. Fischer das N, N-4-Chlorphenyl-β-diäthylaminoäthylhydrazin vom Kp₃ 165 bis 178° und nach der Arbeitsweise früherer Beispiele 6-Chlor-9-β-diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom Kp_{0,2} 190 bis 200°. Hydrochlorid F. 210 bis 211°. Ausbeute der letzten Stufe 89% der Theorie.

Beispiel 5

3-Chloranilin und γ-Dimethylaminopropylchlorid liefert nach der Arbeitsweise des Beispiels 4 3-Chlor-γ-dimethylaminopropylanilin vom Kp₆ 188 bis 195°. Daraus erhält man in üblicher Weise N, N-3-Chlorphenyl-γ-dimethylaminopropylhydrazin vom Kp₄ 192 bis 202°, welches beim Kochen mit Cyclohexanon in 10- bis 15%iger Schwefelsäure ein Gemisch der beiden möglichen Isomeren vom Kp₂ 200 bis 220°, nämlich des 7-Chlor-9-γ-dimethylaminopropyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazols und des 5-Chlor-9-γ-dimethylaminopropyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazols, liefert. Die beiden Isomeren unterscheiden sich deutlich durch die verschiedene Löslichkeit ihrer Hydrochloride in Aceton. F. des in Aceton schwerlöslichen Hydrochlorids 231 bis 232°. 115 Die isomere Verbindung wurde als naphthalin-1, 5-disulfonsaures Salz vom F. 251° charakterisiert. Gesamtausbeute: 38% der Theorie.

Beispiel 6

Nach Beispiel 2 wird 4-Chloranilin mit Dimethylaminoäthylchlorid-hydrochlorid zu 4-Chlor-β-dimethylaminoäthylanilin vom Kp₆ 144 bis 154° umgesetzt. Daraus wird N, N-4-Chlorphenyl-β-dimethylaminoäthylhydrazin vom Kp₅ 151 bis 160° und mit Cyclohexanon 6-Chlor-9-β-dimethylamino-

äthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom $Kp_{0,1}$ 188 bis 196°, Hydrochlorid F. 239°, erhalten. Ausbeute: 86% der Theorie.

Beispiel 7

Aus 3-Chloranilin und Diäthylaminoäthylchlorid erhält man nach der Arbeitsweise früherer Beispiele 3-Chlor- β -diäthylaminoäthylanilin vom Kp_4 155 bis 163°. Daraus wird N, N-3-Chlorphenyl- β -diäthylaminoäthylhydrazin vom Kp_4 162 bis 173° erhalten. 1 Mol N, N-3-Chlorphenyl- β -diäthylaminoäthylhydrazin wird mit 1 kg wasserfreiem Zinkchlorid in Gegenwart von 70 g Aceton in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben bei 180° verschmolzen. Es erfolgt eine schwach exotherme Reaktion. Man hält die Temperatur noch 1/2 Stunde auf 180° und läßt dann erkalten. Die Schmelze wird darauf mit verdünnter Natronlauge verrührt, die gebildete Ölschicht mit Äther extrahiert und der Extrakt nach Trocknen über Kaliumcarbonat destilliert. Man erhält ein Gemisch von 1-Diäthylaminoäthyl-2-methyl-6-chlorindol und 1-Diäthylaminoäthyl-2-methyl-4-chlorindol vom Kp_3 190 bis 200°.

Beispiel 8

2 Mol m-Toluidin werden mit 1 Mol Diäthylaminoäthylchlorid auf 120 bis 130° erhitzt, worauf unter Temperaturerhöhung eine Reaktion erfolgt. 30 Man erhält 3-Methyl- β -diäthylaminoäthylanilin vom Kp_5 138 bis 142°. Daraus entsteht nach E. Fischer das N, N-3-Methylphenyl- β -diäthylaminoäthylhydrazin vom Kp_5 150 bis 160°. Dieses wird mit Cyclohexanon umgesetzt nach der Arbeitsweise des Beispiels 2 und liefert 7-Methyl-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom Kp_4 205 bis 215°, dessen hygroskopisches Hydrochlorid bei 112 bis 114° schmilzt. Ausbeute der Endstufe: 70 bis 80% der Theorie.

Beispiel 9

Man setzt wie im Beispiel 2 m-Toluidin und Dimethylaminoäthylchlorid-hydrochlorid um zu 3-Methyl- β -dimethylaminoäthylanilin vom Kp_5 119 bis 122°. Daraus gewinnt man nach E. Fischer N, N-3-Methylphenyl- β -dimethylaminoäthylhydrazin vom Kp_5 130 bis 142° und wieder wie im Beispiel 2 durch Umsetzung mit Cyclohexanon 7-Methyl-9- β -dimethylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol vom Kp_4 bis 195 bis 205°, Hydrochlorid F. 231 bis 233°. Ausbeute der Endstufe: 70 bis 80% der Theorie.

Beispiel 10

55 In eine Mischung von 28,5 g (0,1 Mol) 7-Amino-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol

(hergestellt durch Reduktion von 7-Nitro-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol; Kp_1 214 bis 218°), 350 ccm etwa 38%ige Salzsäure und 10 g Cu_2Cl_2 wird in kleinen Portionen 8 g Natriumnitrit bei etwa 0° eingetragen. Man läßt die Mischung über Nacht stehen und erwärmt dann 1/2 bis 1 Stunde auf etwa 50°. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 7-Chlor-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol, das mit dem im Beispiel 1 beschriebenen Produkt identisch ist.

Beispiel 11

Rohes 6-Chlor-9- β -chloräthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol [dargestellt analog der Vorschrift von Clemo und Perkin, Journal of the Chemical Society, London, 125 (1924), S. 1804] wurde mit überschüssigem Diäthylamin 5 bis 6 Stunden im Bombenrohr auf 100 bis 110° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 6-Chlor-9- β -diäthylaminoäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol, das mit dem unter Beispiel 4 beschriebenen Produkt identisch ist.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von basisch-alkylierten Tetrahydrocarbazolen oder Indolen, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

a) im Benzolring halogensubstituierte oder methylsubstituierte N, N-Aminoalkyl-phenylhydrazone von aliphatischen oder hydroaromatischen Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart saurer Kondensationsmittel erhitzt oder

b) im Benzolring halogensubstituierte oder methylsubstituierte Tetrahydrocarbazole oder Indole, die am Ringstickstoff ein freies Wasserstoffatom tragen, mit reaktionsfähigen Estern von Aminoalkoholen umsetzt, vorzugsweise in Gegenwart solcher Mittel, die das Wasserstoffatom am Ringstickstoff metallorganisch zu substituieren vermögen, oder

c) diese Tetrahydrocarbazole oder Indole zuerst mit reaktionsfähigen Estern von mehrwertigen Alkoholen oder reaktionsfähigen Estern von Halogenalkoholen umsetzt und die so entstehenden Oxyalkylverbindungen dann, gegebenenfalls über die Halogenalkylverbindungen, in die Aminoalkylverbindungen umwandelt oder

d) in am Ringstickstoff basisch alkylierten Tetrahydrocarbazolen bzw. Indolen, die im Benzolring an Stelle von Halogen andere in Halogen überführbare Gruppen oder Wasserstoff enthalten, diese Gruppen nach an sich bekannten Arbeitsweisen in Halogen umwandelt oder Halogen direkt einführt.



FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY

[SEAL]

ISSUED
28 July 1955

GERMAN PATENT OFFICE

P A T E N T

No. 930 988

CLASS 12p GROUP 2

F 10748 IVc/12p

Dr Ulrich Hörlein, Wuppertal-Elberfeld
has been named as inventor

Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen-
Bayerwerk

Process for preparing basically alkylated tetrahydro-
carbazoles or indoles

Patented in the Federal Republic of Germany from 1 January 1953

Patent application published 3 February 1955

Patent published 30 June 1955

The German patent 530 496 describes basically substituted indoles and tetrahydrocarbazoles which have disinfectant action against bacteria and action on the
5 uterus. Tetrahydrocarbazoles and indoles which are basically alkylated on the ring nitrogen and contain halogen atoms or methyl groups in the benzene ring, which compounds are not mentioned in this patent, have chemotherapeutic action against protozoa, in particular against Tryp. cruci, and furthermore have a potentiat-
10 ing effect on somnifacients.

The present invention relates to the prepara-
tion of these tetrahydrocarbazoles and indoles which
are basically alkylated on the ring nitrogen and
15 contain halogen atoms or methyl groups on the benzene



ring. These novel compounds are prepared by the following procedures:

- a) N,N-aminoalkylphenylhydrazones, methyl-substituted or halogen-substituted on the benzene ring, of aliphatic or hydroaromatic aldehydes or ketones are heated in the presence of acidic condensing agents;
- b) it is also possible to use tetrahydrocarbazoles or indoles which are methyl-substituted or halogen-substituted on the benzene ring and have a free hydrogen atom on the ring nitrogen as starting materials and to react them with reactive esters of amino alcohols, preferably in the presence of agents which are capable of substituting the H atom on the ring nitrogen in an organometallic manner;
- c) it is also possible to synthesize the aminoalkyl radical in a step-wise manner by reacting tetrahydrocarbazoles or indoles which are methyl-substituted or halogen-substituted on the benzene ring initially with reactive esters of polyhydric alcohols or reactive esters of halogenated alcohols and converting the resulting oxyalkyl compounds then into the aminoalkyl compounds, if appropriate via the haloalkyl compounds;
- d) finally, it is also possible to use tetrahydrocarbazoles and indoles which are basically alkylated on the ring nitrogen and which contain, instead of halogen, hydrogen or other groups which can be converted into halogen on the benzene ring, as starting materials, and to convert these groups by procedures known per se into halogen or to introduce halogen directly.

The amino group in the aminoalkyl groups on the ring nitrogen can be of primary, secondary, tertiary or else quaternary nature or be part of a saturated heterocyclic ring system such as pyrrolidine, piperidine, cyclohexylimine, morpholine or piperazine. The alkyl radical can be straight-chain or branched and can be interrupted by oxygen, sulphur or an imino group.



- 3 -

Example 1

20.6 g of 7-chloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (Moggridge and Plant, Journal of the Chemical Society, London, 1937, pp. 1125 to 1129) in 200 ml of xylene are boiled with 5 g of toluene-moist sodium amide for 1 to 2 hours. A solution of 13.6 g of diethylaminoethyl chloride in 50 ml of xylene is then added dropwise and the mixture is boiled for about another hour. After 10 cooling, the xylene solution is extracted with dilute hydrochloric acid and the reaction product is precipitated from the hydrochloric solution using dilute aqueous sodium hydroxide solution. The product is taken up in ether and the mixture is dried over 15 potassium carbonate and distilled. At 1 mm Hg, 7-chloro-9- β -diethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole boils at from 205 to 210°. Maleate: m.p. 175 to 176°. Yield: 40 to 45% of theory.

20

Example 2

3 mol of 3-chloroaniline and 1 mol of dimethylaminoethyl chloride hydrochloride are heated at 180°C for 8 hours and the mixture of bases is separated off 25 using dilute aqueous sodium hydroxide solution and fractionated, giving 3-chloro- β -dimethylaminoethyl-aniline of b.p. 142 to 152°. According to E. Fischer (Liebigs Annalen der Chemie, 190, p. 174), this can be converted by nitrosation and reduction into 30 N,N-3-chlorophenyl- β -dimethylaminoethylhydrazine of b.p.s to 150 to 160°. N,N-3-chlorophenyl- β -dimethylaminoethylhydrazine and cyclohexanone give, after boiling with 10 to 15% strength sulphuric acid for 15 hours, a 7-chloro-9- β -dimethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole of b.p. 200 to 220° in about 40% yield, the hydrochloride and the maleate of which melt at 259 to 260° and 191 to 192°, respectively.

5-Chloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole, which is obtainable according to Moggridge and Plant (Journal of



the Chemical Society, London, 1937, pp. 1125 to 1129) gives, following the procedure of Example 1, 5-chloro-9- β -dimethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole, the maleate of which melts at 206 to 207° and which is 5 different from the maleate of m.p. 191 to 192°. It is therefore concluded that the latter is the maleate of 7-chloro-9- β -dimethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole.

10

Example 3

3-Chloroaniline (2 mol) and γ -diethylamino-propyl chloride (1 mol) give, by heating to 120°, 3-chloro- γ -diethylaminopropylaniline of b.p.₅ 185 to 15 195° in exothermic reaction. According to E. Fischer (Liebigs Annalen der Chemie, 190, p. 174), this gives N,N-3-chlorophenyl- γ -diethylaminopropylhydrazine of b.p.₄ 195 to 200°. By reaction with cyclohexanone according to Example 2, N,N-3-chlorophenyl- γ -20 diethylaminopropylhydrazine gives presumably 7-chloro-9- γ -diethylaminopropyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole of b.p._{0.1} 200 to 220°. Yield for the last step: about 40% of theory. Maleate m.p. 121 to 122°. Formation of a second isomer has hitherto not been observed.

25

Example 4

4-Chloroaniline (2 mol) and diethylaminoethyl chloride (1 mol) are heated together to 120 to 130°, 30 resulting in an exothermic reaction with temperature increase to 200 to 220°. From the base mixture which is separated off after cooling using dilute aqueous sodium hydroxide solution, 4-chloro- β -diethylaminoethylaniline of b.p.₂₂ 180 to 185° is obtained. According to 35 E. Fischer, this gives the N,N-4-chlorophenyl- β -diethylaminoethylhydrazine of b.p.₃ 165 to 178° and, following the procedure of the examples above, 6-chloro-9- β -diethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole of b.p._{0.2} 190 to 200°. Hydrochloride m.p. 210



- 5 -

to 211°. Yield for the last step: 89% of theory

Example 5

5 Following the procedure of Example 4, 3-chloroaniline and γ -dimethylaminopropyl chloride give 3-chloro- γ -dimethylaminopropylaniline of b.p.₆ 188 to 195°. This gives, in a customary manner, N,N-3-chlorophenyl- γ -dimethylaminopropylhydrazine of b.p.₄ 192 to
10 202° which, on boiling with cyclohexanone in 10 to 15% strength sulphuric acid, gives a mixture of the two possible isomers of b.p.₂ 200 to 220°, i.e. 7-chloro-9- γ -dimethylaminopropyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole and 5-chloro-9- γ -dimethylaminopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-
15 carbazole. The two isomers differ significantly in the solubility of their hydrochlorides in acetone. The m.p. of the hydrochloride which is poorly soluble in acetone is 231 to 232°. The isomeric compound was characterized as the naphthalene-1,5-disulphonate of m.p. 251°.
20 Overall yield: 38% of theory.

Example 6

According to Example 2, 4-chloroaniline is
25 reacted with dimethylaminoethyl chloride hydrochloride to give 4-chloro- β -dimethylaminoethylaniline of b.p.₆ 144 to 154°. This gives N,N-4-chlorophenyl- β -dimethylaminoethylhydrazine of b.p.₅ 151 to 160° and, using cyclohexanone, 6-chloro-9- β -dimethylaminoethyl-
30 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole of b.p._{0.1} 188 to 196°. Hydrochloride m.p. 239°. Yield: 86% of theory.

Example 7

35 Following the procedure of the examples above, 3-chloroaniline and diethylaminoethyl chloride give 3-chloro- β -diethylaminoethylaniline of b.p.₄ 155 to 163°. This gives N,N-3-chlorophenyl- β -diethylaminoethylhydrazine of b.p.₄ 162 to 173°. 1 mol of N,N-3-



chlorophenyl- β -diethylaminoethylhydrazine is melted with 1 kg of anhydrous zinc chloride in the presence of 70 g of acetone at 180° in a flask fitted with reflux condenser. A weakly exothermic reaction sets in. The 5 temperature is maintained at 180°C for another 1/2 hour and the mixture is then allowed to cool. The melt is then stirred with dilute aqueous sodium hydroxide solution, the oil layer that is formed is extracted with ether and the extract is dried over potassium 10 carbonate and then distilled. This gives a mixture of 1-diethylaminoethyl-2-methyl-6-chloroindole and 1-diethylaminoethyl-2-methyl-4-chloroindole of b.p., 190 to 200°.

15

Example 8

2 mol of m-toluidine and 1 mol of diethylaminoethyl chloride are heated to 120 to 130°, whereupon a reaction takes place with a temperature increase. 20 3-Methyl- β -diethylaminoethylaniline of b.p., 138 to 142° is obtained. According to E. Fischer, this gives N,N-3-methylphenyl- β -diethylaminoethylhydrazine of b.p., 150 to 160°. According to the procedure of Example 2, this is reacted with cyclohexanone, giving 7-methyl-9- 25 β -diethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole of b.p., 205 to 215° whose hygroscopic hydrochloride melts at 112 to 114°. Yield of the final step: 70 to 80% of theory.

30

Example 9

As in Example 2, m-toluidine and dimethylaminoethyl chloride hydrochloride are reacted to give 3-methyl- β -dimethylaminoethylaniline of b.p., 35 119 to 122°. According to E. Fischer, this gives N,N-3-methylphenyl- β -dimethylaminoethylhydrazine of b.p., 130 to 142° and, again as in Example 2, by reaction with cyclohexanone 7-methyl-9- β -dimethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole of



- 7 -

b.p. 4 to 5 195 to 205°. Hydrochloride m.p. 231 to 233°.
Yield of the final step: 70 to 80% of theory.

Example 10

5

At about 0°, 8 g of sodium nitrite are introduced in small portions into a mixture of 28.5 g (0.1 mol) of 7-amino-9- β -diethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (prepared by reduction of 7-nitro-10 9- β -diethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole; b.p. 214 to 218°), 350 ml of about 38% strength hydrochloric acid and 10 g of Cu₂Cl₂. The mixture is allowed to stand overnight and then heated at about 50° for 1/2 to 1 hour. Customary work-up gives 7-chloro-9- β -15 diethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole which is identical to the product described in Example 1.

Example 11

20

Crude 6-chloro-9- β -chloroethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole [prepared similarly to the procedure of Clemo and Perkin, Journal of the Chemical Society, London, 125 (1924), p. 1804] and excess diethylamine were heated at 100 to 110° in a bomb tube for 5 to 25 6 hours. Customary work-up gives 6-chloro-9- β -diethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole which is identical to the product described under Example 4.



PATENT CLAIM

Process for preparing basically alkylated tetrahydrocarbazoles or indoles, characterized in that

5 a) N,N-aminoalkylphenylhydrazones, methyl-substituted or halogen-substituted on the benzene ring, of aliphatic or hydroaromatic aldehydes or ketones are heated in the presence of acidic condensing agents or

10 b) tetrahydrocarbazoles or indoles, methyl-substituted or halogen-substituted on the benzene ring, which carry a free hydrogen atom on the ring nitrogen are reacted with reactive esters of amino alcohols, preferably in the presence of agents which are capable of substituting the hydrogen atom on the ring nitrogen

15 c) these tetrahydrocarbazoles or indoles are initially reacted with reactive esters of polyhydric alcohols or reactive esters of halogenated alcohols and the resulting oxyalkyl compounds are then converted into the aminoalkyl compounds, if appropriate via the haloalkyl compounds, or

20 d) in tetrahydrocarbazoles or indoles which are basically alkylated on the ring nitrogen and which contain, on the benzene ring, instead of halogen hydrogen or other groups which can be converted into halogen, these groups are converted by methods known per se into halogen, or halogen is introduced directly.

